

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020040042246 A  
(43)Date of publication of application: 20.05.2004

(21)Application number: 1020020070450  
(22)Date of filing: 13.11.2002

(71)Applicant: CJ CORP.  
(72)Inventor: CHAE, MYEONG YUN  
CHO, IL HWAN  
JUNG, SEONG HAK  
JUNG, YEONG MI  
KIM, JONG HUN  
KIM, YEONG HUN  
NOH, JI YEONG  
PARK, HYEON JEONG  
PARK, JI EUN  
PARK, SANG UK  
RYU, CHUN SEON  
YOEN, GYU JEONG  
YOO, HYEONG CHEOL

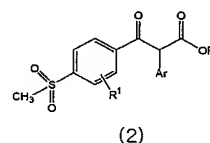
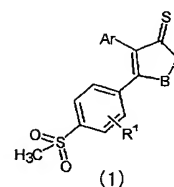
(51)Int. Cl. C07D 339 /04

(54) THIONE DERIVATIVES, PROCESSES FOR PREPARING THE SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(57) Abstract:

PURPOSE: A thione derivative, a processes for preparing the same, and a pharmaceutical composition containing the same are provided, which compound has fever removing, pain alleviating and anti-inflammatory effects. CONSTITUTION: A thione derivative is represented by the formula(1), wherein A and B are independently O, S, NR<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> is hydrogen, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkenyl, or aryl; Ar is aryl, heteroaryl, or aryl or heteroaryl substituted 1 to 5 substituents selected from C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, halogen, trifluoromethyl, nitro, acetoxy, amine, C1-C3 alkyl amine, C1-C3 dialkylamine, hydroxy, C1-C3 hydroxy alkyl and thioxy; and R<sub>1</sub> is hydrogen, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, halogen, cyano, nitro, hydroxy, amino, C1-C4 alkylamino or di-C1-C4 alkylamino.

a method for preparing the thione derivative of the formula(1) or nontoxic salts thereof comprises reacting propionic acid derivative of the formula(2) with phosphorus pentasulfide, Lawessons reagent, beta-oxothionic acid or beta-oxothionic acid potassium salt, wherein R<sub>3</sub> is C1-C4 alkyl.



copyright KIPO 2004

Legal Status

Date of request for an examination (20021113)  
Notification date of refusal decision (00000000)  
Final disposal of an application (registration)  
Date of final disposal of an application (20050331)  
Patent registration number (1004845260000)  
Date of registration (20050412)  
Number of opposition against the grant of a patent ( )  
Date of opposition against the grant of a patent (00000000)  
Number of trial against decision to refuse ( )  
Date of requesting trial against decision to refuse ( )

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
C07D 339/04

(11) 공개번호  
(43) 공개일자

10-2004-0042246  
2004년05월20일

(21) 출원번호 10-2002-0070450

(22) 출원일자 2002년11월13일

(71) 출원인 씨제이 주식회사

대한민국

100-802

서울특별시 중구 남대문로5가 500번지

(72) 발명자

조일환

대한민국

157-200

서울특별시강서구가양동한강타운아파트104동102호

채영윤

대한민국

463-781

경기도성남시분당구수내동(푸른마을)쌍용아파트603동402호

김영훈

대한민국

150-797

서울특별시영등포구영등포1동대우아파트103동902호

연규정

대한민국

449-912

경기도용인시구성읍마북리524-8연원마을삼호벽산아파트126동801호

류춘선

대한민국

449-900

경기도용인시기흥읍상갈리479금화마을주공그린빌201동201호

김종훈

대한민국

431-060

경기도안양시동안구관양동1587공작력키아파트503동503호

정성학

대한민국

135-966

서울특별시강남구개포1동주공아파트47동402호

박상욱

대한민국

442-380

경기도수원시팔달구원천동주공2단지201동1505호

유형철

대한민국

449-905

경기도용인시기흥읍상갈리상갈아파트601동511호

노지영

대한민국

609-392

부산광역시금정구장전2동벽산그린빌라503호

박현정

대한민국

561-752

전라북도전주시덕진구동산동우신아파트102동811호

박지은

대한민국

220-090

강원도원주시단구동127-2

정영미

대한민국

440-330

경기도수원시장안구천천동325-13

이영필

이태호

오국진

있음

(74) 대리인

(77) 심사청구

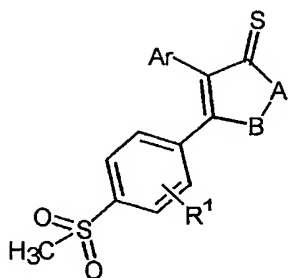
(54) 출원명

티온 유도체, 그 제조방법 및 약제학적 조성물

## 요약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 티온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공한다.

## 화학식 1



본 발명에 따르면 해열, 진통, 소염작용을 가지며 부작용이 개선된 티온 유도체 또는 그의 무독성 염 및 이들의 제조방법 그리고 이들을 함유한 약제학적 조성물을 제공할 수 있다.

## 명세서

## 발명의 상세한 설명

## 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

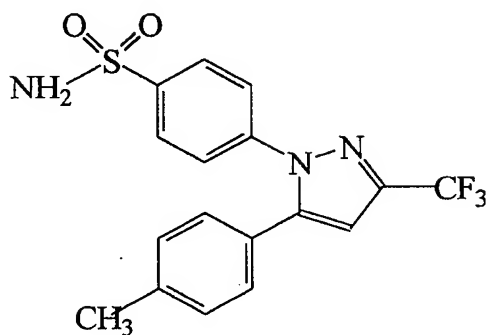
본 발명은 해열, 진통, 소염 효과를 갖는 티온 유도체 또는 그의 무독성 염, 이들의 제조방법, 및 이들을 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

비스테로이드성 항염증제의 대부분은 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase) 또는 프로스타글란딘 G/H 신타제라 불리는 효소의 저해를 통해 그들의 항염증, 진통, 해열 작용을 나타내며, 또한 호르몬에 의해 일어나는 자궁 수축을 저해하고 몇몇 종류의 암의 성장을 저해한다. 처음에는 소에서 발견된 구성적 효소인 사이클로옥시게나제-1(COX-1)만이 알려져 있었는데, 최근에 유발성 형태의 사이클로옥시게나제-2(COX-2)가 밝혀졌다. 사이클로옥시게나제-2는 사이클로옥시게나제-1과는 확실히 다르며, 마이토젠, 내독소, 호르몬, 성장인자 및 싸이토카인 등에 의해 쉽게 유발된다.

프로스타글란딘은 병리학적 및 생리학적 역할을 하는데, 구성적 효소인 사이클로옥시게나제-1은 기본적인 내인성 프로스타글란딘의 분비에 관여하고 위장의 상태 유지 및 신장의 혈액 순환 등 생리학적 측면에서 중요한 역할을 한다. 반면에, 사이클로옥시게나제-2는 염증인자, 호르몬, 성장인자 및 싸이토카인 등에 의해 유발되며, 따라서 프로스타글란딘의 병리학적인 효과에 주된 역할을 한다. 그러므로 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해제는 기존의 비스테로이드성 항염증제에 비해 작용기전에 의한 부작용이 없을 것으로 예상되고, 소염, 진통, 해열 작용을 나타낼 것이 예상되며, 또한 호르몬에 의해 일어나는 자궁 수축의 저해와 몇몇 종류의 암 성장을 저해할 것으로 예상된다. 특히 위장 독성, 신장 독성 등의 부작용이 적을 것으로 예상된다. 또한 수축성 프로스타노이드의 합성을 방지하여 프로스타노이드에 의해 유발되는 평활근의 수축을 저해할 수 있을 것이며, 따라서 조산, 월경 불순, 천식 및 호산구에 연관된 질병에 유용할 것으로 예상된다. 그 외에도 골다공증, 녹내장, 대장암, 전립선암 및 치매의 치료에도 유용할 것이 예상되는데, 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해제의 유용성에 대해서는 문헌(참조: John Vane, Towards a better aspirin in Nature, 367권, 215-216쪽, 1994; Bruno Battistini, Regina Botting and Y.S. Bakhle, COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs in Drug News and Perspectives, 7권, 501-512쪽, 1994; Urology, 58권, 127쪽, 2001; David B. Reitz and Karen Seibert, Selective Cyclooxygenase Inhibitors in Annual Reports in Medicinal Chemistry, James A. Bristol, Editor, 30권, 179-188쪽, 1995)에 잘 기술되어 있다. 사이클로옥시게나제-2에 선택적으로 작용하는 저해제로서 공지된 기존의 약물들은 그 구조에 있어서 매우 다양한 형태를 취하고 있다. 그 중 가장 일반적으로 연구되고 따라서 가장 많은 후보물질이 설계된 구조는 디아릴 헤테로사이클의 구조, 즉 트리사이클릭 시스템으로서 이 구조는 특징적으로 하나의 페닐에 술폰아미드 혹은 메틸술폰기가 필수적으로 존재한다.

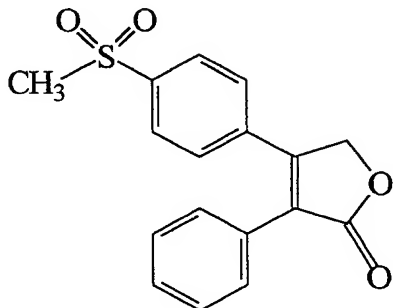
미국특허번호 5,466,823에 따르면 하기 화학식 88의 화합물(셀레콕시브)을 개시하고 있다. 하기 셀레콕시브는 치환된 피라졸 벤젠 설폰아미드 유도체이다.

## 화학식 87



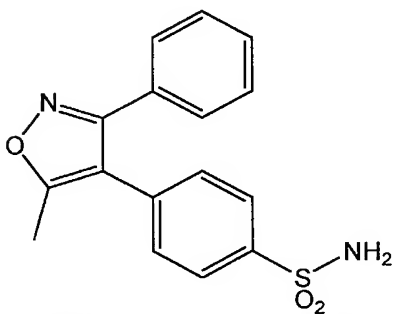
WO 95/00501에 따르면, 하기 화학식 89를 갖는 화합물(로페콕시브)을 개시하고 있다. 로페콕시브는 상기 셀레콕시브와 같이 디아릴 헤테로사이클 구조지만 헤테로고리로서 퓨란은 구조를 갖는다.

## 화학식 88



미국특허번호 5,633,272에서는 하기 화학식 90과 같은 화합물(발데콕시브)을 기재하고 있다. 발데콕시브는 셀레콕시브와 같이 페닐 술폰아미드 구조를 갖지만 헤테로고리로서 이소옥사졸 구조를 갖는다.

## 화학식 89



상기 화학식 88내지 90의 화합물은 모두 COX-2에 대한 선택적 억제제로서 기존의 비스테로이드성 항염증제에 비해 부작용이 없는 소염진통치료 효과를 갖는다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에 본 발명자들은 사이클로옥시게나제-2의 저해제로서 선택성이 뛰어난 신규 화합물들을 개발하고자 지속적인 연구를 수행하였으며, 그 결과 티온구조를 갖는 유도체가 COX-2에 대하여 우수한 선택적 억제효과를 갖고 있음을 발견하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

따라서, 본 발명은 사이클로옥시게나제-2 저해제로서 선택성이 뛰어난 티온 유도체 또는 그의 무독성 염을 제공하는 것을 목적으로 한다.

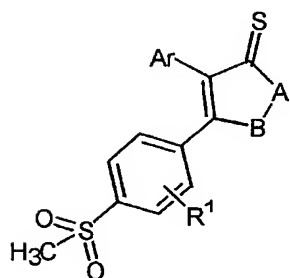
또한 본 발명의 목적은 상기 티온 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법을 제공하는 것을 포함한다.

또한 본 발명의 목적은 상기 티온 유도체 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 포함하는 해열, 진통, 소염 효과를 갖는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 포함한다.

#### 발명의 구성 및 작용

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 티온 유도체 또는 그의 무독성 염에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A 및 B는 각각 독립적으로 O, S, NR<sup>2</sup>이며, 상기 R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, 또는 아릴이고;

Ar은 아릴; 헤테로아릴; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로, 아세톡시, 아민, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아민, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 디알킬 아민, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 히드록시 알킬, 및 티옥시로 구성된 군으로부터 1개 내지 5개 선택된 기로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노, 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노이다.

상기 화합물 중,

A 및 B는 각각 독립적으로 S 또는 NH이고;

Ar은 페닐; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 아세톡시, 및 니트로로 구성된 군으로부터 1개 내지 5개 선택된 기로 치환된 페닐; 피리딜; 또는 나프틸이고;

R<sup>1</sup>은 수소 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 티온 유도체 또는 그의 무독성 염이 바람직하다.

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 무독성 염의 형태로 존재할 수 있다. 여기서 무독성 염이란 유기염과 무기염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성염을 의미한다.

상기 화학식 1의 화합물은 약제학적으로 허용되는 유기산 또는 무기산과의 염의 형태로 존재할 수 있다.

상기 화학식 1의 화합물의 유기산염 또는 무기산염에는 아세트산, 아디프산, 아스파르트산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 시트르산, 1,2-에탄디술폰산, 에탄술폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 요오드화수소산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만데르산, 메탄술폰산, 유식산, 2-나프탈렌디술폰산, 니트르산, 옥살산, 파르노산, 펜토텐산, 인산, 피발릭산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 타타르산, p-톨루엔술폰산, 운데카노산, 또는 10-운데케노산과의 염이 있으나 이에 한정되지는 않으며, 숙신산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 메탄술폰산, 인산, 황산, 또는 타타르산과의 염이 바람직하다.

본 발명의 티온 유도체 또는 그의 무독성 염은

4-(4-에톡시페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(4-브로모페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-페닐-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-메톡시페닐-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(4-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-4-일-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-3-일-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-2-일-[1,2]디티올-3-티온;

4-(4-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(2,5-디메톡시페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(3,5-디메틸페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(3-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(2-니트로페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(3-트리플루오로메틸페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-o-토릴-[1,2]디티올-3-티온;

4-(2-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(2,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(2-브로모페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(2-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(2,4-디플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(3,4-디플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-나프탈렌-2-일-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-펜타플루오로페닐-[1,2]디티올-3-티온;

4-(4-이소프로필페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-프로폭시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

아세트산 4-[5-(4-메탄술폰닐페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]페닐 에스테르;

5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온;

4-(4-브로모페닐)-5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온;

5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

아세트산 4-[5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]-페닐 에스테르;

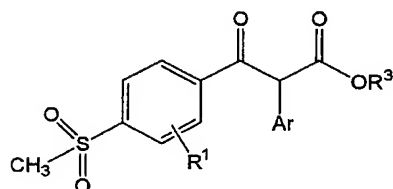
5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-1,2-디하이드로피라졸-3-티온;

4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-1,2-디하이드로피라졸-3-티온 및

4-(4-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-1,2-디하이드로피라졸-3-티온으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 무독성 염이 더욱 바람직하다.

본 발명은 상기 화학식 1의 티온 유도체의 합성 중간체로서 하기 화학식 2의 프로피온산 유도체를 포함한다.

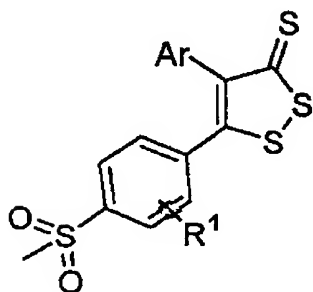
## 화학식 2



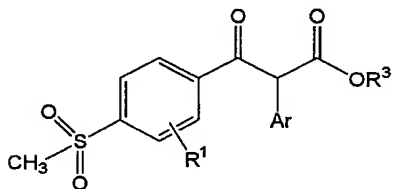
상기 화학식 2에서, R<sup>1</sup> 및 Ar은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R<sup>3</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬을 나타낸다.

또한, 본 발명은 화학식 2의 프로피온산 유도체와 오황화인, 로웬슨시약(Lawesson's Reagent), 베타-옥소티옥산, 또는 베타-옥소티옥산 칼륨염을 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1a의 티온 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법을 포함한다:

## 화학식 1a



## [화학식 2]



상기 R<sup>1</sup> 및 Ar은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R<sup>3</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

알킬을 나타낸다.

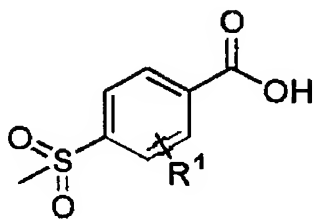
상기 반응에서 티온 구조의 도입을 위해 사용되는 오황화인, 로웬슨시약, 베타-옥소티옥산, 베타옥소티옥산 칼륨염 중 오황화인이 가장 바람직하다.

상기 반응의 용매로는 통상적으로 유기합성에서 사용되는 비반응성 유기용매를 사용할 수 있으며, 예를 들면 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등을 들 수 있고, 이중 톨루엔을 사용하는 것이 가장 바람직하다.

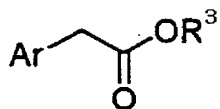
상기 반응은 사용하는 용매의 끓는점까지 가열함으로써 반응을 완결시킬 수 있으며, 예를 들어 톨루엔을 용매로 사용하는 경우, 끓는점에서 가열, 환류시킴으로써 반응을 완결시킬 수 있다.

상기 화학식 2의 프로피온산 유도체는 화학식 3의 화합물과 화학식 4의 화합물을 염기 존재 하에서 반응시켜 제조할 수 있다:

## 화학식 3



## 화학식 4



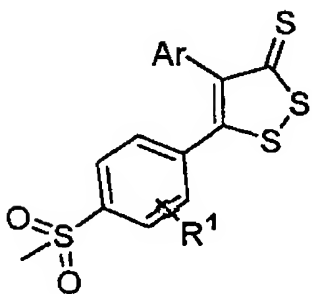
상기 R<sup>1</sup> 및 Ar은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R<sup>3</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

알킬을 나타낸다.

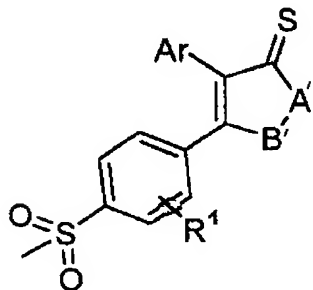
상기 반응에서 사용 가능한 염기로는 나트륨하이드라이드, 탄산칼륨, 또는 수산화칼륨 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 상기 염기 중 나트륨 하이드라이드가 바람직하다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1a의 화합물을 염기 존재 하에서 NHR<sup>2</sup>NHR<sup>2</sup> 또는 NHR<sup>2</sup>OH와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1b의 티온 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법을 포함한다:

[화학식 1a]



화학식 1b





상기 A' 및 B'은 각각 독립적으로 S 또는 NR<sup>2</sup>이며(단, A' 및 B'은 동시에 S일 수 없다), 상기 Ar 및 R<sup>2</sup>는 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

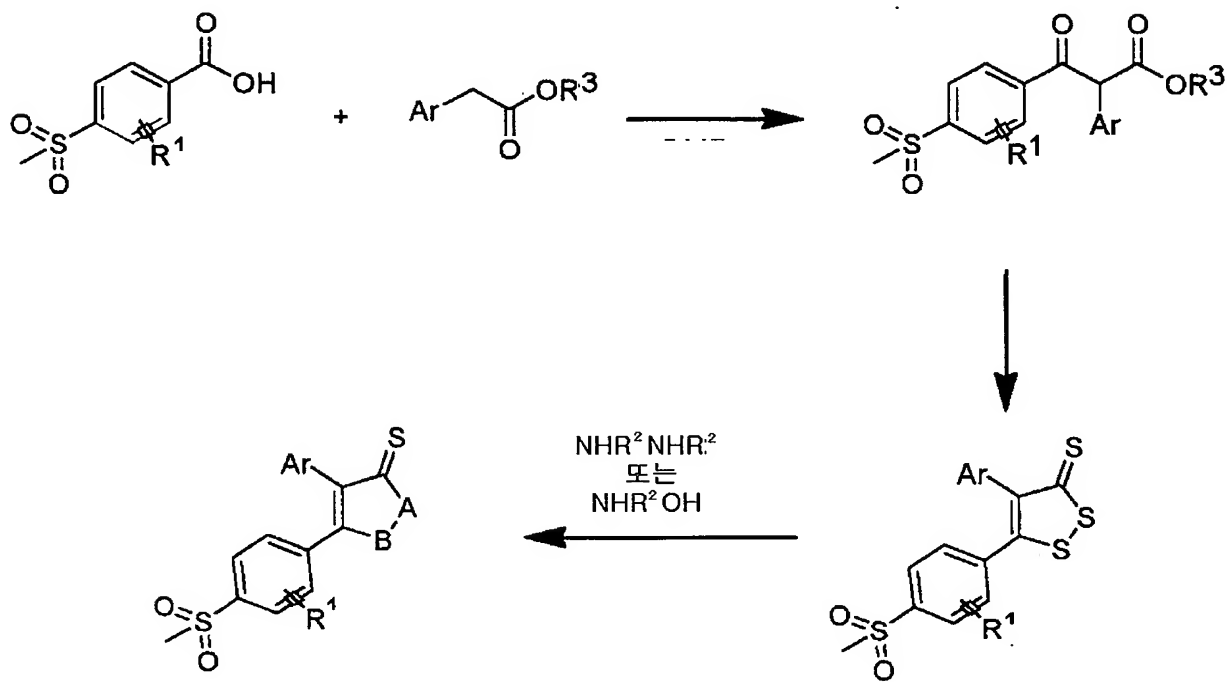
상기 반응에서 사용 가능한 염기로는 탄산칼슘, 수산화칼륨, 또는 수

산화나트륨 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 상기 염기 중 수산화칼륨이 바람직하다.

상기 반응 생성물의 분리 및 정제는 유기합성에서 통상적으로 수행되는 농축, 추출 등의 공정을 통해 이루어질 수 있으며, 바람직하게는 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의한 별도의 정제 작업을 통해 분리 및 정제를 행할 수도 있다.

상기에서 설명한 화학식 1a 및 1b의 제조방법의 바람직한 실시예를 연속적으로 표현하면 다음과 같다.

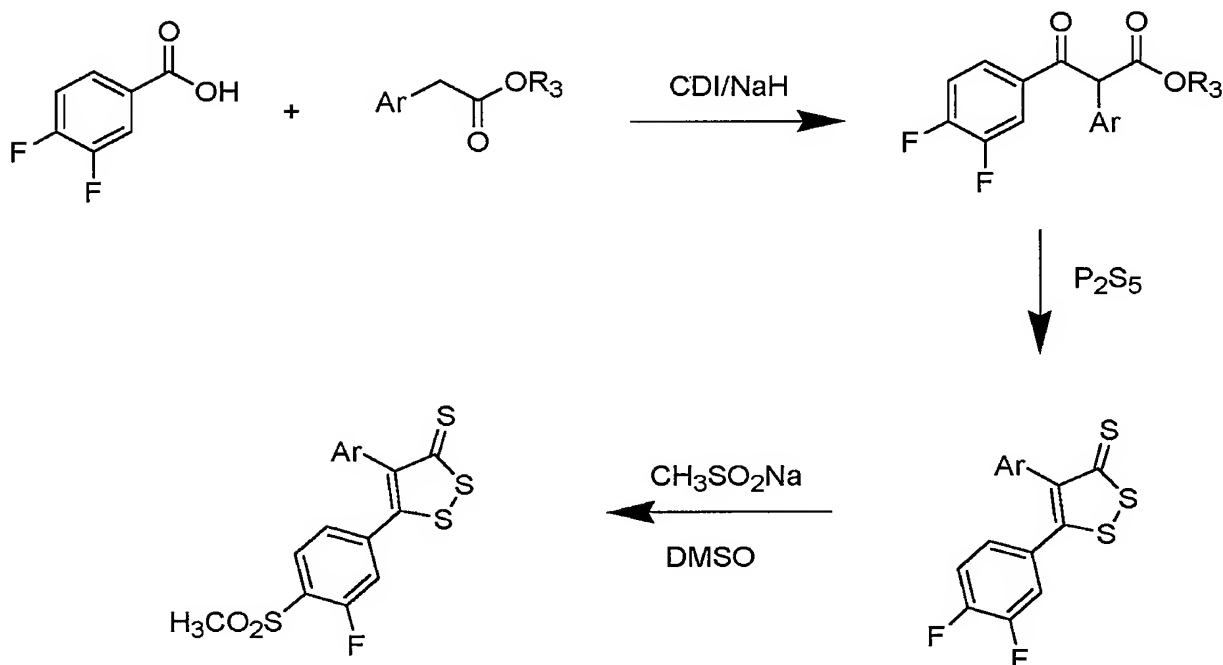
반응식 1



상기 반응식 1에서, A', B', Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 앞서 정의한 바와 같다.

본 발명의 화학식 1a 화합물 중 R<sup>1</sup>이 불소인 경우 다음 반응식과 같은 방법으로도 제조될 수 있다.

## 반응식 2



상기 반응식 2에서, Ar 및  $\text{R}^3$ 는 앞서 정의한 바와 같다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 티온 유도체 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 해열, 진통, 소염 효과를 갖는 약제학적 조성물을 제공한다.

이러한 약제학적 조성물은 상기의 사이클로옥시게나제-2에 대한 선택적인 억제활성을 갖는 상기 화학식 1의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고 있으므로 부작용을 최소화한 해열, 진통, 소염제로서 사용할 수 있다.

종래의 비스테로이드성 소염제는 병리학적 프로스타글란딘의 합성에 관여하는 사이클로옥시게나제-2 뿐만 아니라 기본적인 내인성 프로스타글란딘의 분비에 관여하고 위장의 상태 유지 및 신장의 혈액순환 등 생리학적인 측면에서 중요한 역할을 하는 사이클로옥시게나제-1까지 무차별적으로 억제하였기 때문에 여러가지 부작용을 가지고 있었다.

이에 비하여, 상기 화학식 1의 화합물 및 그들의 약학적으로 허용 가능한 염은 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해활성을 가지므로 사이클로옥시게나제-1까지 무차별적으로 저해하는 종래의 비스테로이드성 해열, 진통, 소염제가 갖는 부작용을 최소화 할 수 있다.

그러므로 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염과 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물은 전형적인 비스테로이드성 항염증제의 대체약으로 쓰일 수 있으며, 특히 기존의 비스테로이드성 해열, 진통, 소염제의 부작용이 개선된 대체 약물로서 소화성 궤양, 위염, 부분적인 장염, 궤양성 대장염, 게실염, 위장내 출혈, 저프로트롬빈 혈증 등이 있는 환자들에게 유용하다.

본 발명의 약제학적 조성물은 병리학적 프로스타글란딘 관련 염증질환 모두에 사용될 수 있으며, 특히 고용량의 투여를 요하는 골관절염, 류마티스 관절염에 유용하다.

상기 약제학적 조성물은 상기 활성성분인 화학식 1의 화합물 또는 그의 무독성 염을 기준으로 성인에게 1mg/day 내지 1000mg/day 투여할 수 있으며, 질병의 심각정도에 따라 증감할 수 있다.

상기 약제학적 조성물은 정제, 발포성 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 서방성 정제, 서방성 캡슐제(단독 및 복합 단위 제제), 정맥 내 및 근육 내 주사용 앰플제의 형태로 및 주입액, 현탁액, 좌제의 형태로 또는 기타 적합한 약제학적 형태로 투여할 수 있다.

서방성 약제학적 형태는 최초 투여 함유량을 갖거나 갖지 않는 완전하거나 부분적인 서방성 형태로 활성 화합물을 함유할 수 있다.

활성 화합물은 함께 존재하거나, 부분적으로 또는 완전히 서로 분리된 제형으로서 존재하여, 개별 투여 또는 시간 단위로 단계화 된 투여가 또한 가능할 수 있다.

상기 완전히 분리된 제형이 존재하는 경우, 이들은 서로 협력하며, 이들이 배합된 혼합물내에서 존재할 수 있는 동일한 양 및 상응하는 중량비로 투여 단위내에 각각의 활성 화합물을 함유한다.

지시된 배합물이 함유된 경구 투여 가능한 약제학적 조성물이 바람직하다.

상기 배합물을 함유하는 약제학적 제제를 제조하기 위해서, 활성 화합물은 생리학적으로 내성이 있는 부형제 및/또는 희석제 및/또는 보조제와 함께 바람직한 방식으로 지시된 양으로 제형화된다.

부형제 및 보조제의 예는 젤라틴, 자당 또는 락토오스 같은 천연 당, 레시틴, 펙틴, 전분(예를 들면, 옥수수 전분 또는 아밀로오스), 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체, 덱스트란, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트, 아라비아 고무, 알긴산, 킬로오스, 활석, 리코포움, 살리산, 인산수소칼슘, 셀룰로오스, 메톡시프로필셀룰로오스 같은 셀룰로오스 유도체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 탄소원자수 12 내지 22개의 지방산, 에멀션화제, 오일 및 지방, 특히 또한 포화 지방산의 식물성 글리세롤 에스테르 및 폴리글리세롤 에스테르, 1가 또는 다가 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜 같은 폴리글리콜, 탄소 원자수 1 내지 20개의 1가 지방족 알콜, 또는 글리콜, 글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 1,2-프로필렌 글리콜, 소르비톨, 만니톨 같은 다가 알콜을 갖는 탄소 원자수 2 내지 22개의 지방족 포화 또는 불포화 지방산의 에스테르가 있다.

추가로 적합한 보조제는 또한 붕해를 야기하는 물질(소위 붕해제), 교차 결합된 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸전분 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미세결정성 셀룰로오스가 있다. 공지된 피복 물질을 또한 사용할 수 있다. 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 이의 에스테르의 중합체 및 공중합체, 제인(zein), 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 석시네이트, 셀락 등이 있다.

피복 물질로서 적합한 가소제는 시트르산 에스테르 및 타르타르산 에스테르, 글리세롤 및 글리세롤 에스테르, 다양한쇄길이의 폴리에틸렌 글리콜이 있을 수 있다. 물 또는 생리학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면, 알콜 및 지방 알콜이용액 또는 현탁액의 제조에 적합하다.

액체 제형에 있어서, 솔베이트 칼륨, 메틸 4-하이드록시벤조에이트 또는 프로필 4-하이드록시벤조에이트 같은 보존제, 아스코르브산 같은 항산화제 및 페퍼민트 오일 같은 방향 강화제를 사용할 필요가 있을 수 있다.

제제의 제조에 있어서, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리솔베이트 80 같은 공지되고 통상적인 용해제, 또는 에멀션화제를 사용할 수 있다.

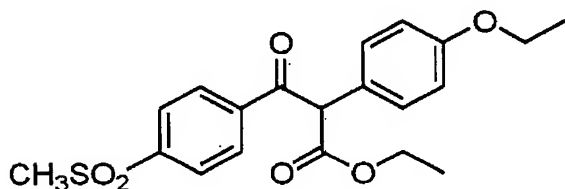
적합한 부형제 및 보조제의 추가적인 예는 문헌을 참조할 수 있다(Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Encyclopaedia of auxiliaries for pharmacy, cosmetics and related fields]).

이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

#### 실시예 1

2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

#### 화학식 5



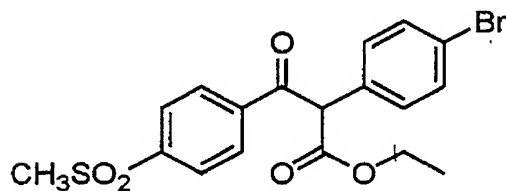
4-메탄술폰페닐벤조산 0.5g에 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 499mg과 카보닐디이미다졸 480mg을 넣고 디메틸포름아미드 10ml에 녹인 후 천천히 소듐 하이드라이드 119mg을 적가하여 상온에서 12시간 정도 반응시켰다. 물을 넣어 묽힌 후, 에틸 아세테이트로 추출한 다음 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 연노란색의 액상 표제 화합물 0.9g(수율 92%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14(d, 2H, J=8.4Hz), 8.04(d, 2H, J=8.4Hz), 6.95(d, 2H, J=8.4Hz), 6.65(d, 2H, J=8.4Hz), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H, J=6Hz), 3.98(q, 2H, J=6.0Hz), 3.02(s, 3H), 1.33-1.31(m, 6H)

#### 실시예 2

## 2-(4-브로모페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 6



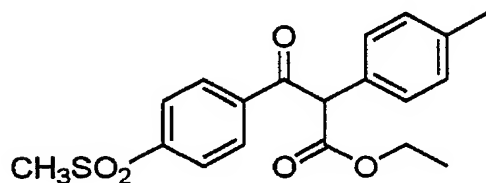
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 4-브로모페닐)-아세트산 에틸 에스테르 700mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상의 표제 화합물 1.2g(수율 89%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.97(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.94(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 3

## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-p-토릴-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 7



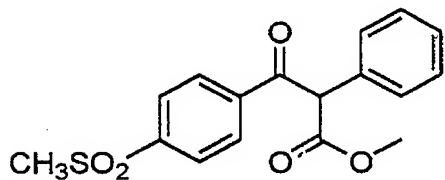
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 p-토릴아세트산 에틸 아세테르 890mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 1.5g(수율 83%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.03(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.93(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 2.33(s, 2H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 4

## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-페닐-프로피온산 메틸 에스테르

## 화학식 8



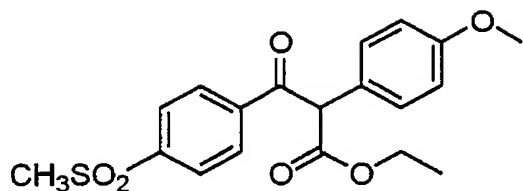
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 페닐 아세트산 메틸 에스테르 940mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 1.3g(수율 80%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.97-6.94(m, 5H), 5.56(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.02(s, 3H)

## 실시예 5

## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 9



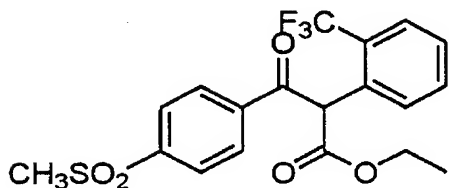
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 4-메톡시페닐 아세트산 에틸 에스테르 970mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 1.5g(수율 83%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.93(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.79(s, 3H), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 6

3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 10



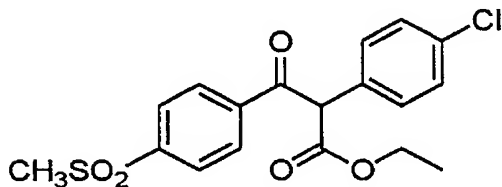
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 2-(트리플루오로메틸-페닐) 아세트산 에틸 에스테르 900mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 0.5g(수율 65%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.14(t, 1H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.68(m, 2H), 5.53(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 7

2-(4-클로로페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 11



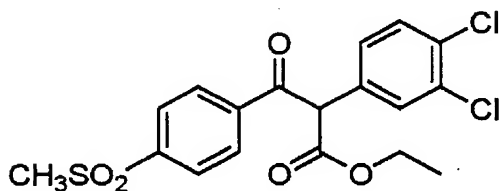
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 4-클로로페닐-아세트산 에틸 에스테르 990mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 1.5g(수율 78%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.92(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 8

## 2-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 12



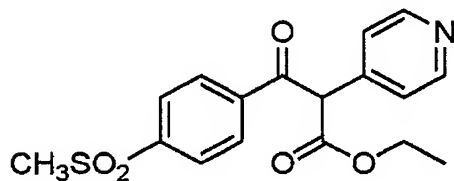
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 3,4-디클로로페닐-아세트산 에틸 에스테르 990mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 1.7g(수율 85%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.09(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.01(s, 1H), 6.88(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.53(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 9

## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-피리딘-4-일-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 13



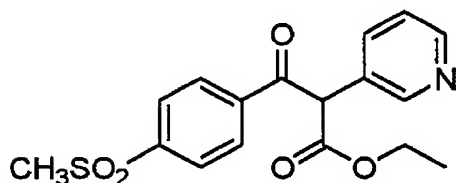
상기 실시예 1에서 (4-에톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 피리딘-4-일-아세트산 에틸 에스테르 800mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하여 액상 표제 화합물 1.5g(수율 78%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55(d, 2H,  $J=4.00\text{Hz}$ ), 7.85(d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.39(d, 2H,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.99(d, 2H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 5.50(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 10

## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-피리딘-3-일 프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 14



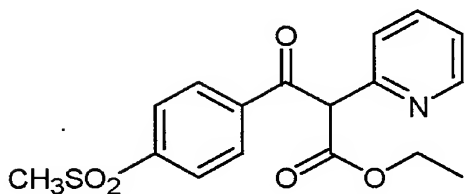
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 피리딘-3-일-아세트산 에틸 에스테르 1g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하여 액상 표제 화합물 1.35g(수율 78%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56(s, 1H), 8.24(d, 1H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.92(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.54(d, 1H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.45(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.32(t, 1H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.50(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.03(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 11

## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-피리딘-2-일 프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 15



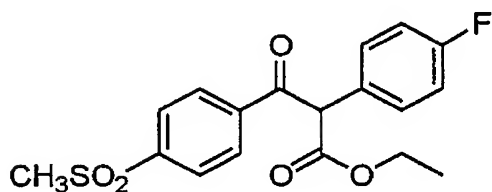
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 피리딘-2-일-아세트산 에틸 에스테르 1g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 실시하여 액상 표제 화합물 1.35g(수율 78%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.14(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.27-7.22(m, 3H), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.14(s, 3H), 1.37(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 12

2-(4-플루오로페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 16



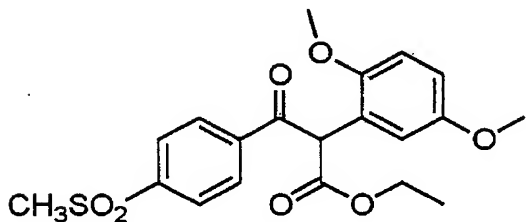
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (4-플루오로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 1g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 1.54g(수율 85%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.09-7.04(m, 4H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 13

2-(2,5-디메톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 17



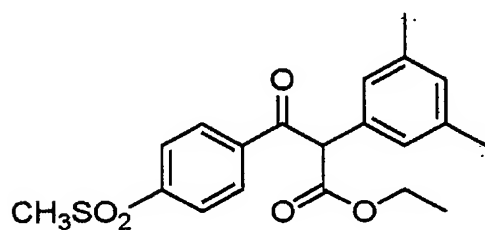
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 2,5-디메톡시-페닐)-아세트산 에틸 에스테르 560mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물을 0.9g(수율 90%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.92(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 14

2-(3,5-디메틸페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 18



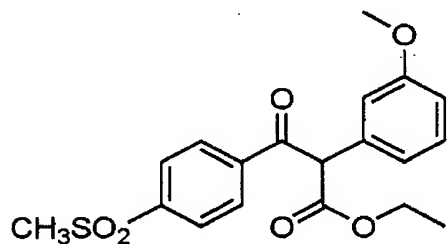
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (3,5-디메틸페닐)-아세트산 에틸 에스테르 460mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 810mg(수율 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.92(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 2.32(s, 6H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 15

3-(4-메탄술폰닐페닐)-2-(3-메톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 19



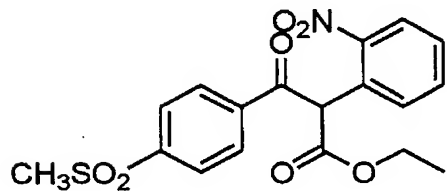
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (3-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 460mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 860mg(수율 92%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03(t, 1H,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 6.57-6.58(m, 3H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.72(s, 3H), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 16

3-(4-메탄술폰닐페닐)-2-(2-니트로페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 20



상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (2-니트로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 830mg(수율 85%)을 수득하였다.

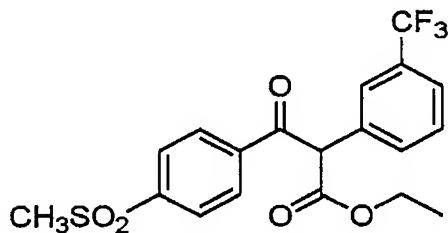
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.07(d, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.04(t, 1H,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.53-7.52(m, 1H), 7.33-7.32(m, 2H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 17



## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-(3-트리플루오로메틸페닐)-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 21



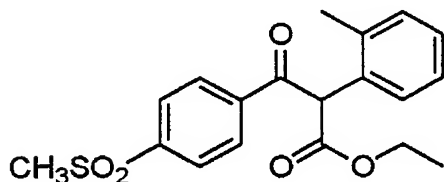
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (3-트리플루오로메틸)-아세트산 에틸 에스테르 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 830mg(수율 85%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26-25(m, 2H), 7.07-7.06(m, 2H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.72(s, 3H), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 18

## 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-o-토릴-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 22



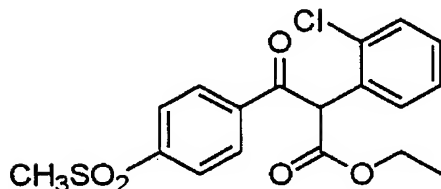
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 o-토릴-아세트산 에틸 에스테르 420mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 820mg(수율 91%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95-6.93(m, 4H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 19

## 2-(2-클로로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 23



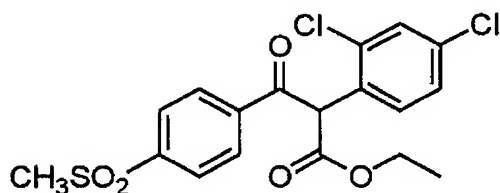
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (2-클로로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 490mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 880mg(수율 93%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.97-6.98(m, 4H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 20

## 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 24



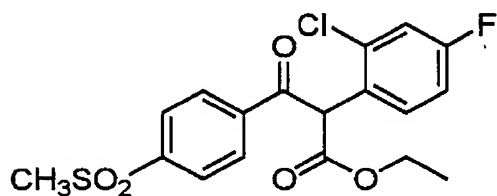
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (2,4-디클로로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 470mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 800mg(수율 85%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.16(s, 1H), 7.03–7.01(m, 2H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 21

2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 25



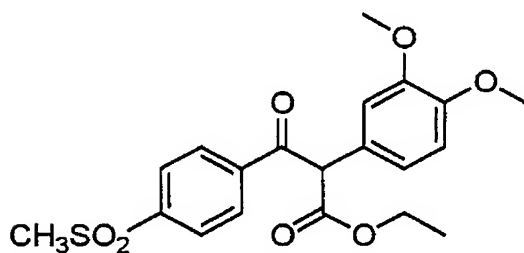
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (2-클로로-4-플루오로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 520mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 836mg(수율 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98(t, 1H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.86(d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.73(d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 22

2-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 26



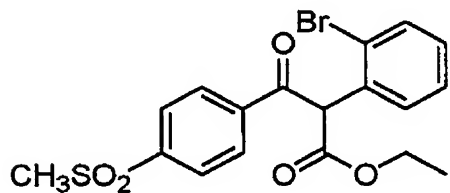
상기 실시예 1에서 (4-메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (3,4-디메톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 560mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 760mg(수율 80%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.53–6.51(m, 2H), 6.46(s, 1H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.73(s, 6H), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 23

## 2-(2-브로모페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸에스테르

화학식 27



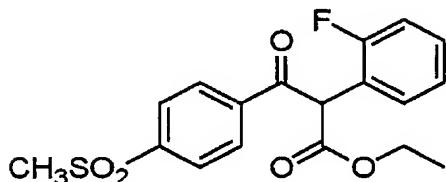
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (2-브로모페닐)-아세트산 에틸 에스테르 660mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 900mg(수율 85%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99–6.97(m, 4H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 24

## 2-(2-플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 28



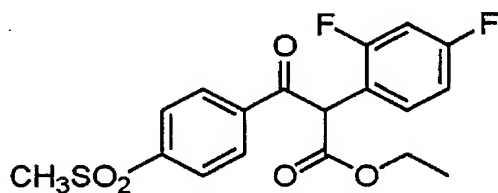
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (2-플루오로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 440mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 800mg(수율 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03–7.01(m, 4H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 25

## 2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 29



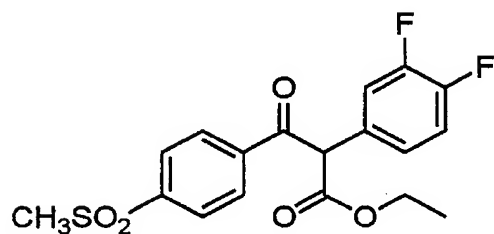
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (2,4-디플루오로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 480mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 849mg(수율 89%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02–7.01(m, 2H), 6.56(m, 1H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 26

## 2-(3,4-디플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 30



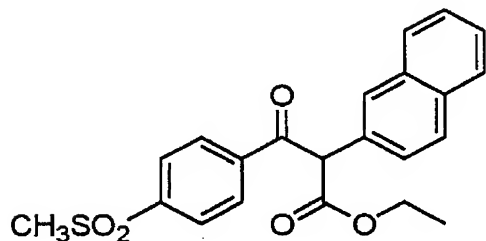
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (3,4-디플루오로페닐)-아세트산 에틸 에스테르 480mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 874mg(수율 92%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.83–6.81(m, 2H), 6.75(m, 1H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 27

3-(4-메탄술포닐페닐)-2-나프탈렌-2-일-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 31



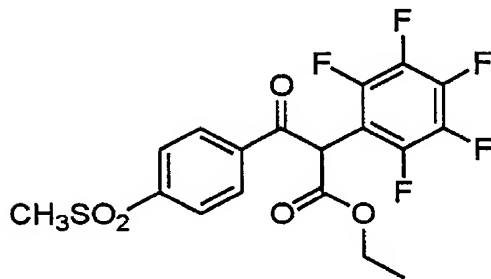
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 나프탈렌-2-일-아세트산 에틸 에스테르 530mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 870mg(수율 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.68–7.64(m, 3H), 7.46(s, 1H), 7.31–7.30(m, 2H), 7.16–7.15(m, 1H), 5.55(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 28

3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-2-펜타플루오로페닐-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 32



상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 펜타플루오로페닐 아세트산 메틸 에스테르 550mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물을 880mg(수율 85%)을 수득하였다.

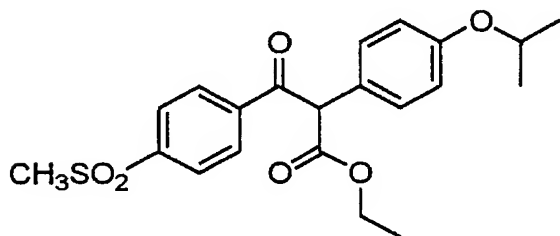
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.53(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.01(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J$

4.0Hz)

실시예 29

2-(4-이소프로폭시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 33



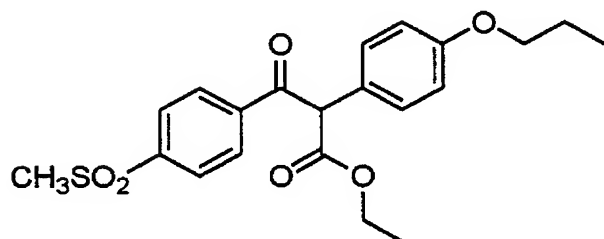
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (4-이소프로폭시페닐) 아세트산 에틸 에스테르 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 860mg(수율 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.65(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.04-4.02(m, 1H), 3.02(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.31(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 30

3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-(4-프로폭시페닐)-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 34



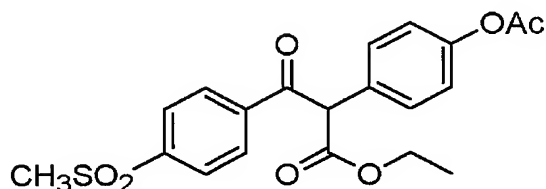
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (4-프로폭시페닐) 아세트산 에틸 에스테르 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 890mg(수율 92%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.65(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.94-3.95(m, 2H), 3.02(s, 3H), 1.75-1.74(m, 2H), 1.30-1.28(m, 6H)

실시예 31

2-(4-아세톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

화학식 35



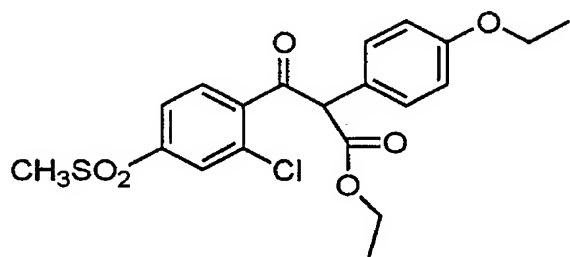
상기 실시예 1에서 (4-에톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 대신 (4-아세톡시페닐)-아세트산 에틸 에스테르 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 848mg(수율 84%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.04(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.12(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.30(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

실시예 32

3-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-2-(4-에톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 36



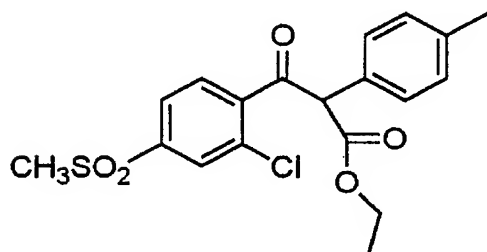
상기 실시예 1에서 4-메탄술폰닐벤조산 대신 2-클로로-4-메탄술폰닐 벤조산 500mg을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 670mg(수율 75%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.05(s, 1H), 7.92(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.95–6.94(m, 4H), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.98(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33–1.31(m, 6H)

## 실시예 33

3-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-p-토릴-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 37



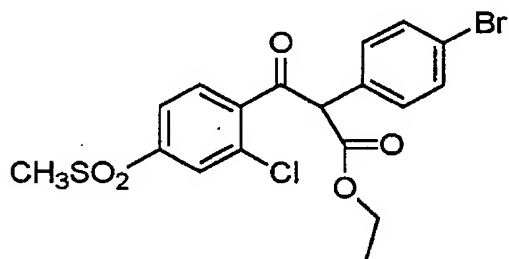
상기 실시예 3에서 4-메탄술폰닐벤조산 대신 2-클로로-4-메탄술폰닐 벤조산 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 740mg(수율 88%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.05(s, 1H), 7.92(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.95–6.94(m, 4H), 5.56(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 34

2-(4-브로모페닐)-3-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 38



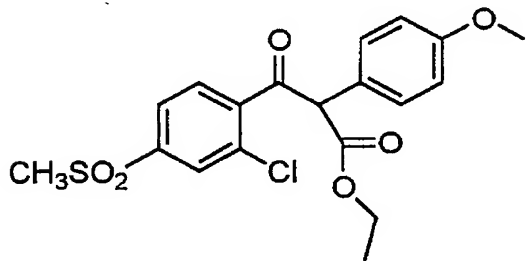
상기 실시예 2에서 4-메탄술폰닐벤조산 대신 2-클로로-4-메탄술폰닐벤조산 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 764mg(수율 84%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.05(s, 1H), 7.92(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.98–6.97(m, 4H), 5.55(s, 1H), 4.13(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 35

3-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 39



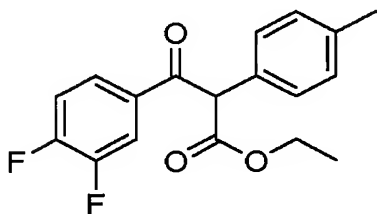
상기 실시예 5에서 4-메탄술폰닐벤조산 대신 2-클로로-4-메탄술폰닐벤조산 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 5와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 791mg(수율 87%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.05(s, 1H), 7.92(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.95–6.94(m, 4H), 5.56(s, 1H), 4.13(q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.75(s, 3H), 3.02(s, 3H), 1.33(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 36

3-(3,4-디플루오로페닐)-3-옥소-2-p-톨릴-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 40



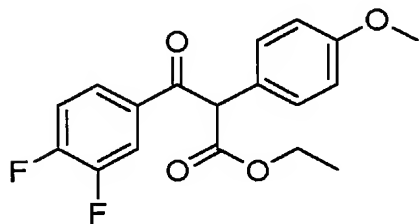
상기 실시예 3에서 4-메탄술폰닐벤조산 대신 3,4-디플루오로 벤조산 1g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 1.73g(수율 82%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.05–7.03(m, 3H), 6.99(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.52(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.35(s, 3H), 1.30(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 37

3-(3,4-디플루오로페닐)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 41



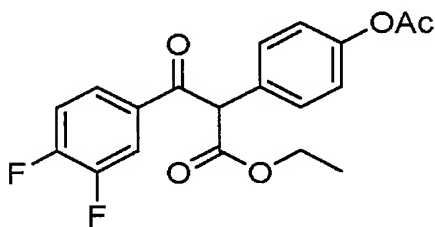
상기 실시예 5에서 4-메탄술폰닐벤조산 대신 3,4-디플루오로 벤조산 500mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 5와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 850mg(수율 85%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.04–7.02(m, 3H), 6.99(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.52(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.82(s, 3H), 1.30(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 38

2-(4-아세톡시페닐)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르

## 화학식 42



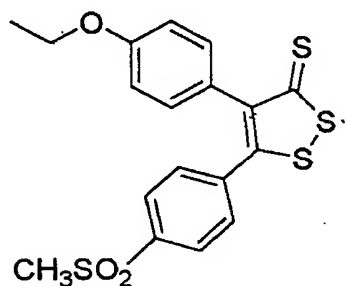
상기 실시예 31에서 4-메탄술포닐벤조산 대신 3,4-디플루오로벤조산 416mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 31과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 830mg(수율 87%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.05–7.03(m, 3H), 6.99(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.52(s, 1H), 4.12(q, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.32(s, 3H), 1.30(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

## 실시예 39

4-(4-에톡시페닐)-5-(4-메탄술포닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 43



오황화인 0.68g을 톨루엔 10ml에 용해시킨 다음, 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 넣고 10℃에서 4시간 정도 환류시켰다. 이 반응용기를 식힌 후 암모니아수를 천천히 부가하여 pH 8–8.5 정도로 맞춘 다음 물을 넣고 끓인 후 에틸 아세테이트를 부가하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 용매를 날린 다음, n-헥산으로 재결정한 후 붉은색 고체 표제 화합물 180mg(수율 60%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.01(d, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.85(d, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.02(q, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.05(s, 3H), 1.42(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

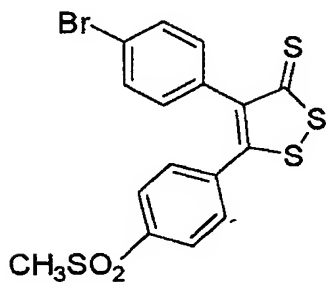
EI Mass(M<sup>+</sup>) : 408

용점: 210–212℃

## 실시예 40

4-(4-브로모페닐)-5-(4-메탄술포닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 44



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(4-브로모페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 210mg(수율 68%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.47(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.19(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.05(s, 3H)

EI Mass(M<sup>+</sup>) : 443

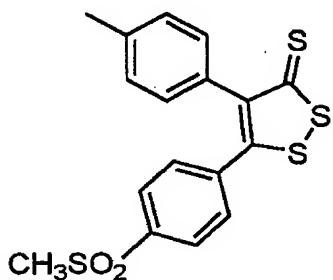


용점: 238–240℃

실시에 41

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온

화학식 45



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-p-토릴-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 200mg(수율 65%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89(d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.46(d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.16(d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.99(d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.05(s, 3H), 2.34(s, 3H)

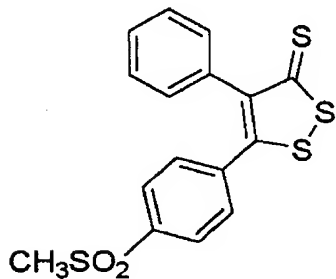
EI Mass( $M^+$ ) : 378

용점: 240–242℃

실시에 42

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-페닐-[1,2]디티올-3-티온

화학식 46



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 160mg(수율 50%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.44(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.35(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.12–7.10(m, 2H), 3.04(s, 3H)

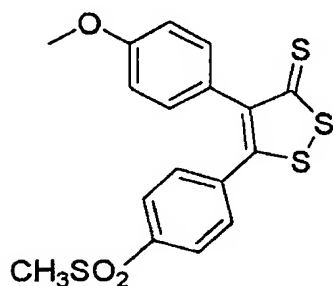
EI Mass( $M^+$ ) : 364

용점: 200–202℃

실시에 43

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-에톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 47



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 120mg(수율 40%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.46(d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.04(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.88(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.81(s, 3H), 3.05(s, 3H)

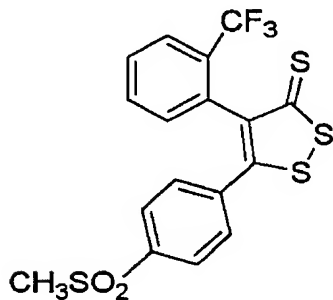
EI Mass( $M^+$ ) : 394

융점: 220–222 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 44

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 48



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-(2-트리플루오로메틸페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 160mg(수율 51%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.63(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.46(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.35(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.24–7.21(m, 2H), 3.05(s, 3H)

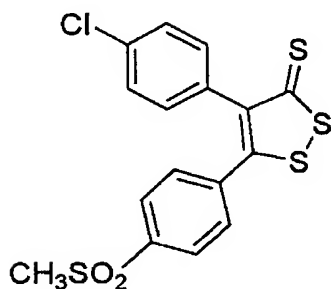
FAB Mass( $M+1$ ) : 433

융점: 240–242 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 45

4-(4-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 49



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(4-클로로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.4g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 180 mg(수율 45%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.47(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.35(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.07(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 2.98(s, 3H)

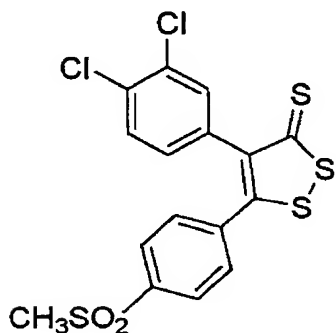
EI Mass( $M^+$ ) : 399

용점: 233–235 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 46

4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 50



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(3,4-디클로로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.4g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 200mg(수율 48%)을 수득하였다.

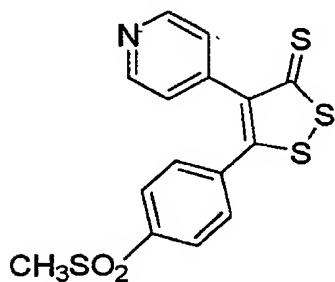
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.49(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.44(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.35(s, 1H), 7.07(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.09(s, 3H)

EI Mass( $M^+$ ) : 433

## 실시예 47

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-4-일-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 51



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-피리딘-4-일 프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 180mg(수율 60%)을 수득하였다.

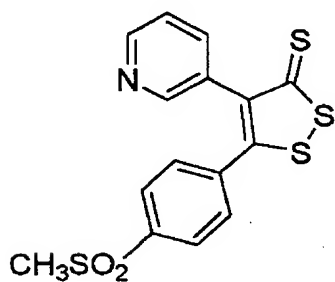
<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55(d, 2H, J=4.0Hz), 7.85(d, 2H, J=9.2Hz), 7.39(d, 2H, J=9.2Hz), 6.99(d, 2H, J=4.0Hz), 2.98(s, 3H)EI Mass(M<sup>+</sup>) : 365

융점: 245~247℃

실시예 48

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-3-일-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 52



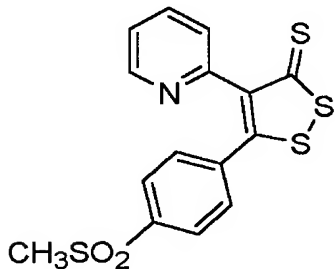
상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-피리딘-3-일 프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 189mg(수율 61%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58(s, 1H), 8.25(d, 2H, J=4.0Hz), 7.92(d, 2H, J=8.0Hz), 7.54(d, 1H, J=4.0Hz), 7.45(d, 2H, J=8.0Hz), 3.03(s, 3H)EI Mass(M<sup>+</sup>) : 365

실시예 49

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-2-일-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 53



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-피리딘-2-일 프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 189mg(수율 61%)을 수득하였다.

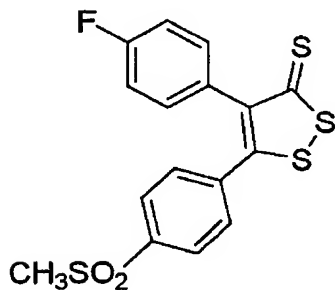
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55(m, 1H), 7.87(dt, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.75(ddd, 1H,  $J=9.5\text{Hz}$ ,  $J=2.1\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.50(dt, 2H,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.40(dt, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.26(ddd, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=5.1\text{Hz}$ ,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 3.04(s, 3H)

EI Mass ( $M^+$ ): 365

## 실시예 50

4-(4-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 54



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(4-플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 195 mg(수율 63%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.44(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.09-7.04(m, 4H), 3.05(s, 3H)

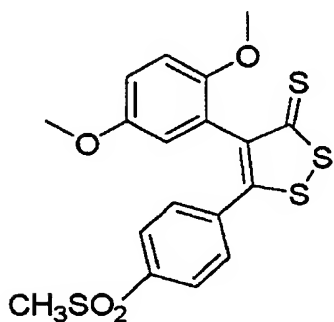
EI Mass( $M^+$ ) : 382

용점:195-197 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 51

4-(2,5-디메톡시페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 55



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(2,5-디메톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 180mg(수율 60%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.51(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.87(dd, 1H,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.78(d, 1H,  $J=12\text{Hz}$ ), 6.62(d, 1H,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 3.72(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.03(s, 3H)

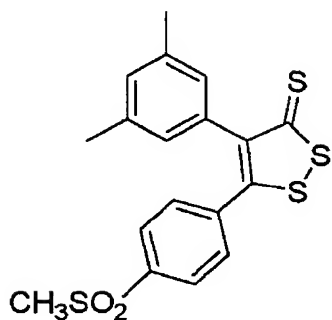
EI Mass(M $^+$ ):424

융점: 176–177 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 52

4-(3,5-디메틸페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 56



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(3,5-디메틸페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 210mg(수율 66%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.47(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96(s, 1H), 6.69(s, 2H), 3.03(s, 3H), 2.37(s, 6H)

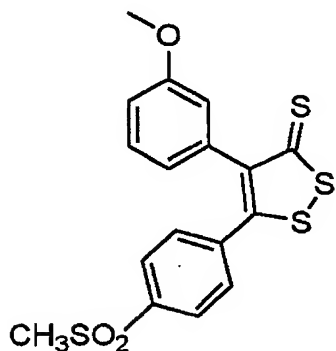
EI Mass(M $^+$ ):392

융점: 164–165 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 53

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(3-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 57



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-2-(3-메톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 210mg(수율 66%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.49(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.24(t, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.88(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.69(s, 1H), 6.65(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.71(s, 3H), 3.04(s, 3H)

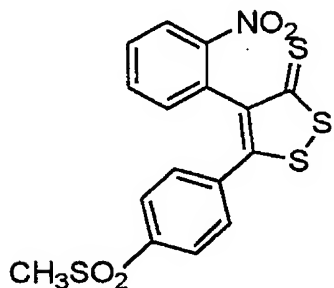
EI Mass( $M^+$ ):394

용점: 212–213 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 54

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(2-니트로페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 58



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-2-(2-니트로페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 217mg(수율 70%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.89(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.56–7.54(m, 4H), 7.01(d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.04(s, 3H)

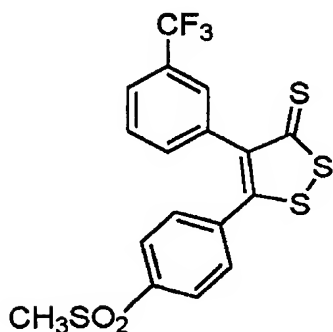
EI Mass( $M^+$ ):409

용점: 170–171 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 55

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(3-트리플루오로메틸페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 59



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-(3-트리플루오로메틸페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 240mg(수율 78%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.49(t, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.38(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.29(s, 1H), 3.04(s, 3H)

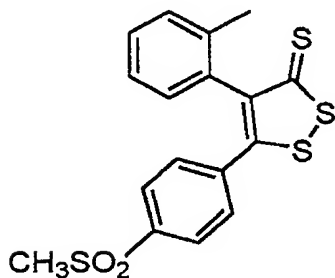
EI Mass( $M^+$ ):432

용점: 188-189°C

실시예 56

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-*o*-토릴-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 60



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-*o*-토릴-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 173mg(수율 56%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.46(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.22-7.17(m, 2H), 6.96(d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.04(s, 3H), 2.10(s, 3H)

EI Mass( $M^+$ ):378

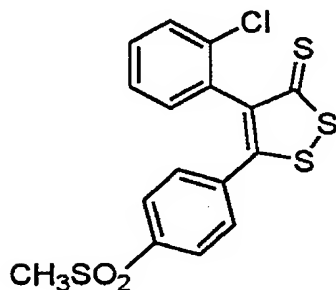
용점: 165-166°C

실시예 57



## 4-(2-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

화학식 61



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(2-클로로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 210mg(수율 68%)을 수득하였다.

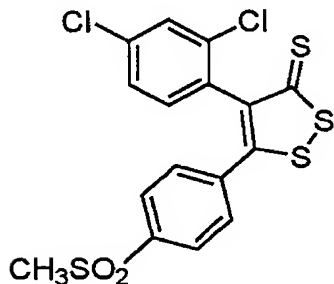
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.43(dd, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.32(m, 2H), 7.12(dd, 1H,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 3.05(s, 3H)

EI Mass( $M^+$ ):398융점: 161-162 $^{\circ}\text{C}$ 

실시예 58

## 4-(2,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

화학식 62



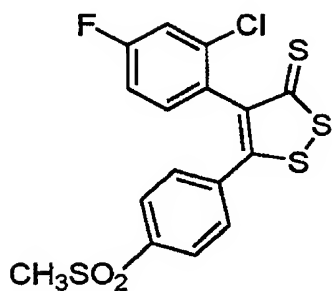
상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 198mg(수율 64%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.50(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.43(s, 1H), 7.30(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.07(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.07(s, 3H)

EI Mass( $M^+$ ):433융점:176-177 $^{\circ}\text{C}$ 

실시예 59

## 4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온



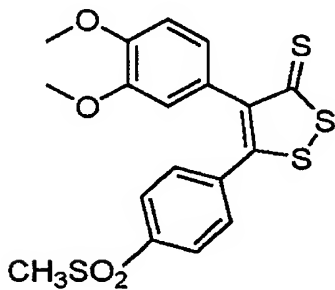
<sup>1</sup> H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83(d, 2H, J=8.4Hz), 7.43(d, 2H, J=8.4Hz), 7.07(dd, 1H, J=5.6Hz, J=2.4Hz), 7.03(dd, 1H, J=8.4Hz, J=6.0 Hz), 6.93(td, 1H, J=6.0Hz, J=2.4Hz), 2.97(s, 3H)

융점: 184-185℃

실시예 60

4-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 64



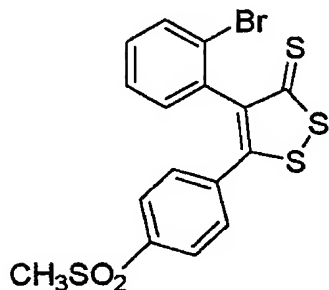
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81(d, 2H, J=8.4Hz), 7.40(d, 2H, J=8.4Hz), 6.73(d, 1H, J=8.4Hz), 6.61(d, 1H, J=2.0Hz), 6.53(dd, 1H, J=7.2Hz, J=2.0Hz), 3.78(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.96(s, 3H)

용점: 182-183℃

실시예 61

4-(2-브로모페닐)-5-(4-메탄술폰페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 65



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(2-브로모페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 186mg(수율 60%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.52–7.50(m, 1H), 7.46(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25–7.23(m, 1H), 7.16–7.14(m, 1H), 7.01–7.00(m, 1H), 3.05(s, 3H)

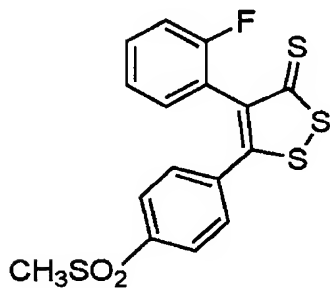
EI Mass( $M^+$ ): 443

융점:179–180℃

## 실시예 62

4-(2-플루오로페닐)-5-(4-메탄술포닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 66



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(2-플루오로페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 170mg(수율 55%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.42(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30–7.29(m, 1H), 7.09–7.06(m, 2H), 6.94(t, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 3.05(s, 3H)

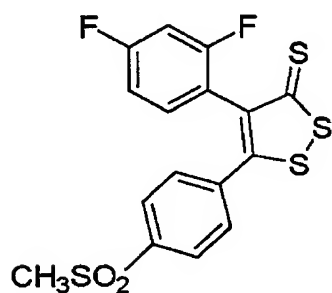
EI Mass( $M^+$ ): 382

융점:173–174℃

## 실시예 63

4-(2,4-디플루오로페닐)-5-(4-메탄술포닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 67



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(2,4-디플루오로)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 179 mg(수율 58%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.42(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.12(dd, 1H,  $J=16.8\text{Hz}$ ,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.87–6.84(m, 1H), 6.69–6.66(m, 1H), 3.0(s, 3H)

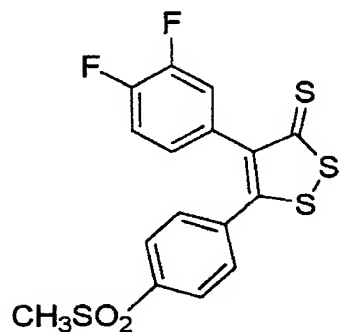
EI Mass( $M^+$ ): 400

융점:148–149°C

## 실시예 64

4-(3,4-디플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 68



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(3,4-디플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 182mg(수율 59%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.38(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05–7.01(m, 1H), 6.94–6.90(m, 1H), 6.74–6.72(m, 1H), 3.0(s, 3H)

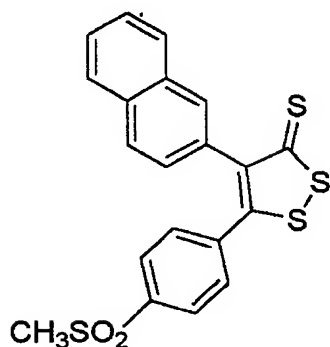
EI Mass( $M^+$ ): 400

융점:193–194°C

## 실시예 65

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-나프탈렌-2-일-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 69



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-2-나프탈렌-2-일-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 188 mg(수율 60%)을 수득하였다.

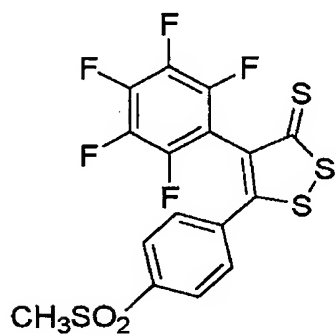
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.70–7.65(m, 6H), 7.37–7.35(m, 3H), 3.04(s, 3H)

EI Mass( $M^+$ ): 414

## 실시예 66

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-펜타플루오로페닐-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 70



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-펜타플루오로페닐-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 200 mg(수율 65%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3H), 3.13(s, 3H)

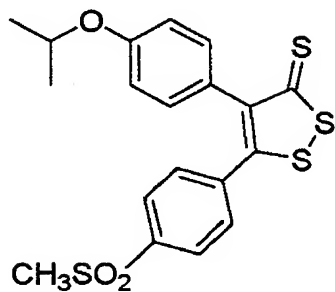
EI Mass( $M^+$ ): 454

융점: 181–182°C

## 실시예 67

4-(4-이소프로필페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 71



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(4-이소프로폭시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 210mg(수율 68%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.47(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

7.06(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.84(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 4.52–4.50(m, 1H), 3.06(s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.31(s, 3H)

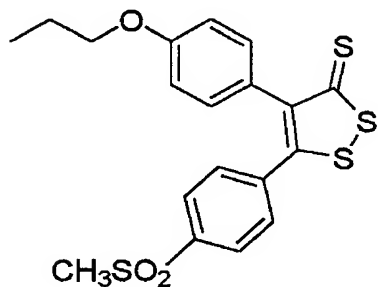
El Mass( $M^+$ ): 422

용점: 179–180 $^{\circ}\text{C}$

실시예 68

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-프로폭시페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 72



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-(4-프로폭시페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 207mg(수율 67%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.47(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.06(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.84(d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.90(s, 3H), 3.05(s, 3H), 1.79–1.78(m, 2H), 1.19(t, 3H,  $J=8.0\text{Hz}$ ),

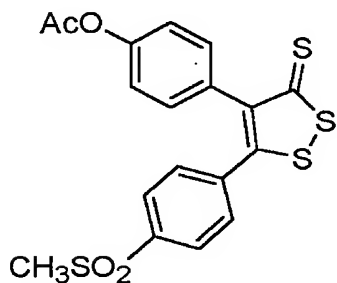
El Mass( $M^+$ ): 422

용점: 177–178 $^{\circ}\text{C}$

실시예 69

아세트산 4-[5-(4-메탄술폰닐페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]페닐 에스테르

## 화학식 73



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(4-아세톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 140 mg(수율 45%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92(d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.48(d, 2H,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.19(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.03(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.08(s, 3H), 2.49(s, 3H)

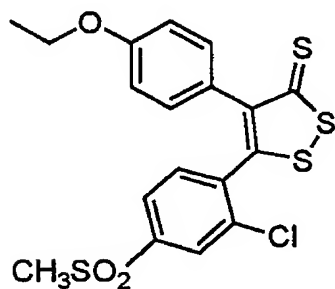
EI Mass( $M^+$ ): 422

용점: 241–243 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 70

5-(2-클로로-4-메탄술포닐페닐)-4-(4-에톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 74



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(2-클로로-4-메탄술포닐페닐)-2-(4-에톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 170mg(수율 55%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80(d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.69(dd, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.32(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.88(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.62(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.81(q, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.98(s, 2H), 1.23(t, 3H,  $J=4.0\text{Hz}$ )

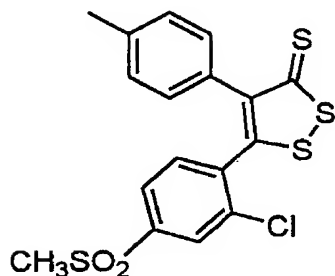
EI Mass( $M^+$ ): 443

용점: 190–191 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 71

5-(2-클로로-4-메탄술포닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 75



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-2-p-토릴-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 173 mg(수율 56%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98(d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.83(dd, 1H,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.51(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.11(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.09(s, 3H), 2.32(s, 3H)

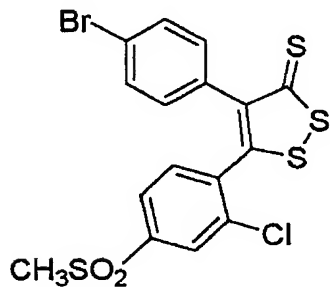
EI Mass( $M^+$ ): 413

융점: 188–189°C

## 실시예 72

4-(4-브로모페닐)-5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 76



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(4-브로모페닐)-3-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 192mg(수율 62%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98(d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.86(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.51(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.11(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.09(s, 3H)

EI Mass( $M^+$ ): 477

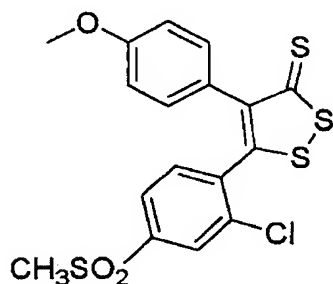
융점: 194–195°C

## 실시예 73

5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-에톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온



## 화학식 77



상기 실시예 39에서 2-(4-메톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-2-(4-메톡시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 195mg(수율 63%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99(d, 1H,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.87(dd, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.52(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.12(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.25(s, 3H), 3.09(s, 3H)

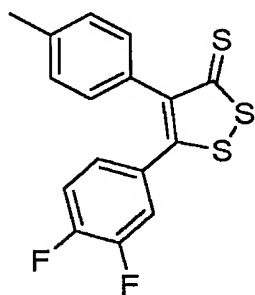
EI Mass( $M^+$ ): 428

용점: 192–193°C

## 실시예 74

5-(3,4-디플루오로페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 78



상기 실시예 39에서 2-(4-메톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 5-(3,4-디플루오로페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온 0.5g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 293mg(수율 52%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.03–7.01(m, 3H), 6.98(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.33(s, 3H)

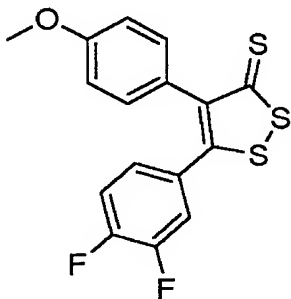
EI Mass( $M^+$ ): 336

용점: 140–142°C

## 실시예 75

5-(3,4-디플루오로페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 79



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 3-(3,4-디플루오로페닐)-3-옥소-2-p-토릴-프로피온산 에틸 에스테르 0.5g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 274mg(수율52%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.04–7.02(m, 3H), 6.99(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.82(s, 3H)

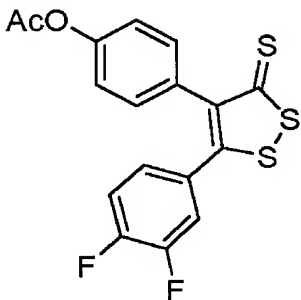
EI Mass( $\text{M}^+$ ):352

융점: 143–145 $^\circ\text{C}$

## 실시예 76

아세트산 4-[5-(3,4-디플루오로페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]-페닐 에스테르

## 화학식 80



상기 실시예 39에서 2-(4-에톡시페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.3g 대신 2-(4-아세톡시페닐)-3-(3,4-디플루오로페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 0.5g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 39와 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 267mg(수율51%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.05–7.03(m, 3H), 6.99(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.32(s, 3H)

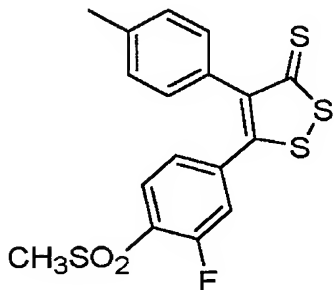
EI Mass( $\text{M}^+$ ): 380

융점: 147–149 $^\circ\text{C}$

## 실시예 77

5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 81



상기 실시예 74에서 제조한 5-(3,4-디플루오로페닐)-4-p-톨릴-[1,2]디티올-3-티온(0.1g)을 디메틸설파이드에 녹인 후 나트륨 메탄설파이네이트(33mg)를 넣고 80℃에서 3시간 정도 반응을 보냈다. 반응을 종결 시킨 후 물을 넣어 묽힌 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층은 무수 황산마그네슘으로 건조 시킨 후 속성 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산=1:2)으로 분리하여 붉은 색을 고체 66mg(수율 56%)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90–7.89(m, 1H), 7.15–7.12(m, 4H), 7.00–6.98(m, 2H), 3.21(s, 3H), 2.34(s, 3H)

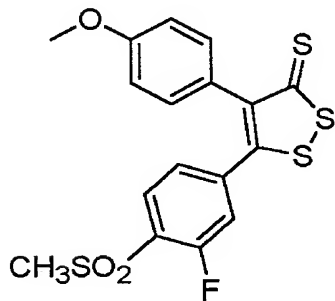
EI Mass(M<sup>+</sup>): 396

융점: 205–207℃

실시예 78

5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온

## 화학식 82



상기 실시예 78에서 5-(3,4-디플루오로페닐)-4-p-톨릴-[1,2]디티올-3-티온 대신 상기 실시예 75에서 제조한 5-(3,4-디플루오로페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온을 사용한 것을 제외하고는 실시예 78와 동일한 방법으로 반응시켜 고체의 표제 화합물 58mg(수율 50%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85(t, 1H, J=1.2Hz), 7.17(dd, 1H, J=10.0Hz, J=2.0Hz), 7.15(dd, 1H, J=10.0Hz, J=2.0Hz), 6.96(d, 2H, J=8.8Hz), 6.84(d, 2H, J=8.8Hz), 3.74(s, 3H), 3.20(s, 3H)

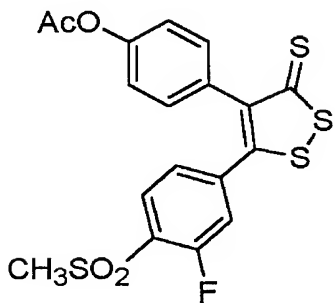
EI Mass(M<sup>+</sup>): 352

융점: 150–152℃

실시예 79

아세트산 4-[5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]-페닐 에스테르

## 화학식 83



상기 실시예 78에서 5-(3,4-디플루오로-페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온 대신 상기 실시예 76에서 제조한 아세트산 4-[5-(3,4-디플루오로-페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]-페닐 에스테르를 사용한 것을 제외하고는 실시예 78와 동일한 방법으로 반응시켜 고체의 표제 화합물 60mg(수율52%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85(t, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.17–7.01(m, 4H), 6.92(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.14(s, 3H), 2.29(s, 3H)

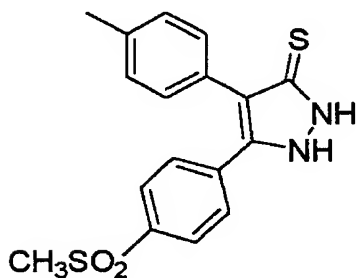
EI Mass( $M^+$ ): 440

융점:200–201 $^\circ\text{C}$

## 실시예 80

5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-1,2-디하이드로피라졸-3-티온

## 화학식 84



5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온 0.1g에 수산화칼륨 30mg을 넣고 에탄올 5ml에 녹인 후 하이드라진(2eq)를 가한 다음 80 $^\circ\text{C}$ 에서 12시간 환류시켰다. 붉은색에서 노란색으로의 색의 변화가 관찰되었다. 에탄올을 감압증류한 후 물을 넣고 에틸 아세테이트를 넣어 추출하였다. 얻어진 유기층은 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 용매를 감압 증류하였다. n-헥산으로 재결정한 후 노란색의 고체상 표제 화합물 56mg(수율 62%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.58(d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.22(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.16(s, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.04(s, 3H), 2.38(s, 3H)

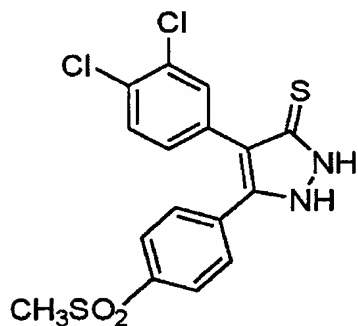
EI Mass( $M^+$ ):344

융점:198–200 $^\circ\text{C}$

## 실시예 81

4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-1,2-디하이드로피라졸-3-티온

## 화학식 85



상기 실시예 81에서 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온 0.1g 대신에 4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온 0.1g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 81과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 58mg(수율 63%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.58(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.50(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.16(s, 1H), 7.07(d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.20(s, 3H)

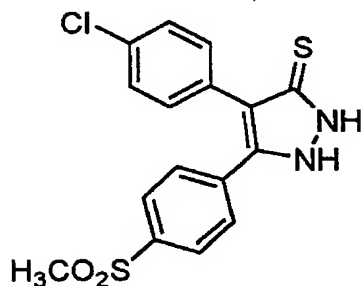
FAB Mass( $M+1$ ): 399

용점: 192-193 $^{\circ}\text{C}$

## 실시예 82

4-(4-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-1,2-디하이드로피라졸-3-티온

## 화학식 86



상기 실시예 81에서 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온 0.1g 대신에 4-(4-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온 0.1g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 81과 동일한 방법으로 반응시켜 액상 표제 화합물 62mg(수율 68%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.54(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.42(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.19(s, 3H)

FAB Mass( $M+1$ ): 365

용점: 211-213 $^{\circ}\text{C}$

## 약리학적 실험에

사이클로옥시게나제-2에 대한 선택적 저해활성 측정

## 1. 실험 방법

본 발명에 따른 화합물의 사이클로옥시게나제-2 효소에 대한 선택적 저해활성을 약리학적으로 검증하기 위하여, 사이클로옥시게나제-1 및 사이클로옥시게나제-2에 대한 효소 저해작용을 각각 다음과 같은 방법으로 측정하였다.

## 1) U-937을 이용한 사이클로옥시게나제-1의 억제 효과 검색

배양된 U-937(Human lymphoma cell)(입수처 : 한국세포주은행, 기탁번호 : 21593)을 원심분리하여 모은 후 1xHBSS(Hank's balanced salt solution)를 이용하여  $1 \times 10^6$  cells/ml 농도로 희석하여 12-웰 플레이트의 각 웰 당 1ml씩 분주하였다. 여기에 DMSO에 녹여  $1 \mu\text{M}$ 로 희석한 검색 시료 용액과 DMSO를  $5 \mu\text{l}$ 씩 넣고 섞은 후,  $\text{CO}_2$  배양기에서  $37^\circ\text{C}$ 로 15분간 배양하였다. 기질로 사용되는 아라키돈산을  $10\text{mM}$  농도로 에탄올에 녹여서 만든 스탁용액을 1xHBSS로 10배 희석하여  $1\text{mM}$  용액을 준비하였다. 물질을 처리한 각 웰에  $1\text{mM}$  아라키돈산 용액을  $10 \mu\text{l}$ 씩 가하여 섞은 후  $\text{CO}_2$  배양기에서  $37^\circ\text{C}$ 로 30분간 배양하였다. 각 웰의 세포용액을 원심분리 시험관에 모은 후  $4^\circ\text{C}$ ,  $10,000\text{rpm}$ 에서 5분간 원심분리하였다. 원심분리로 모아진 세포와 분리된 상층액 중에 존재하는 PGE2의 농도를 모노클로날 키트(Cayman Chemicals사)를 이용하여 정량하고, 실험 물질 처리군의 농도를 DMSO 군의 농도와 비교하여 각 물질의 PGE2 생성 억제율을 구함으로써 사이클로옥시게나제-1 효소에 대한 물질의 억제효과를 구하였다.

## 2) Raw 264.7 세포주를 이용한 사이클로옥시게나제-2 억제 효과 검색

Raw 264.7 세포(입수처 : 한국세포주은행, 기탁번호 : 40071)를 12 웰 플레이트의 각 웰 당  $2 \times 10^6$  개씩 접종한 후 아스피린  $250 \mu\text{M}$ 을 처리하여,  $37^\circ\text{C}$ 에서 2시간 배양하였다. 새로운 배지로 갈아준 후, 각각의 검색시료( $10\text{nM}$  농도)를 처리하고 30분 배양하였다. 여기에 각 웰 당 인터페론  $\gamma$ ( $100$  유닛/ml)와 리포폴리사카라이드(LPS,  $100\text{ng/ml}$ )를 처리한 후 18시간 배양하였다. 그 다음 배지를 다른 시험관에 옮겨 담은 후, EIA 키트(Cayman Chemicals)를 이용하여 PGE2 정량을 하였다.

## 2. 실험 결과

실험결과를 하기 표 1에 나타내었다.

$\% \text{억제} = (\text{인터페론} \gamma \text{ 및 LPS에 대한 보정된 PGE2 농도} - \text{검색시료에 대한 보정된 PGE2 농도}) / (\text{인터페론} \gamma \text{ 및 LPS에 대한 보정된 PGE2 농도}) \times 100$

[표 1]

사이클로옥시게나제(COX) 저해 효과(단위: % 억제)

화합물	COX-1( $1 \mu\text{M}$ )	COX-2( $30\text{nM}$ )
기준물질(Valdecosib)	28.8	19
실시예 39	15	36.6
실시예 40	18.3	35.7
실시예 41	20.1	24.5
실시예 42	24.5	20.1
실시예 43	19.3	38.4
실시예 44	25.5	20.1
실시예 45	19.6	22.1
실시예 46	24.6	21.0
실시예 47	22.5	21.4
실시예 48	23.6	24.2
실시예 49	28.0	19.5
실시예 50	27.2	19.6
실시예 51	27.6	19.8
실시예 52	26.6	19.1
실시예 53	26.7	21.6
실시예 54	22.4	26.3
실시예 55	27.6	20.2
실시예 56	20.6	25.6
실시예 57	20.7	21.1

실시예 58	24.2	20.1
실시예 59	23.2	19.7
실시예 60	26.5	19.3
실시예 61	23.3	20.1
실시예 62	26.6	21.0
실시예 63	20.3	21.3
실시예 64	21.6	19.8
실시예 65	22.6	20.1
실시예 66	28.2	19.2
실시예 67	27.5	23.3
실시예 68	25.5	22.7
실시예 69	24.8	21.3
실시예 70	17.5	36.0
실시예 71	20.3	21.0
실시예 72	28.1	19.3
실시예 73	25.6	20.1
실시예 74	26.5	19.2
실시예 75	26.6	19.6

실시예 76	21.6	20.3
실시예 77	15.2	31.5
실시예 78	18.5	32.5
실시예 79	19.5	30.2
실시예 80	25.6	23.2
실시예 81	24.9	24.6
실시예 82	24.3	22.2

상기 사이클로옥시게나제-1 및 사이클로옥시게나제-2의 저해에 관한 in vitro 실험결과를 고찰해보면 다음과 같다.

상기 실험결과에 의하면, 상기에 나타난 모든 실시예에 있어서 사이클로옥시게나제의 억제 %에 대한 사이클로옥시게나제-2의 억제%의 비율이 기준물질(vladecoxib)보다 현저히 우수한 것으로 나타났다. 이는 사이클로옥시게나제-1에 대한 사이클로옥시게나제-2의 선택적 억제효과가 기준물질보다 우수함을 나타낸다.

#### 발명의 효과

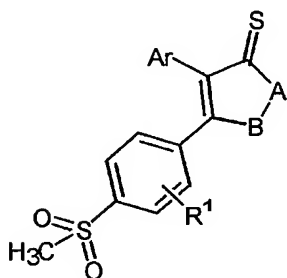
본 발명에 따른 신규 화합물은 기존의 비스테로이드성 항염증제의 부작용이 개선된 대체 약물로서 소화성 궤양, 위염, 부분적인 장염, 궤양성 대장염, 게실염, 위장내 출혈, 저프로트롬 빈혈증 등이 있는 환자들에게 유용하며, 골관절염, 류마티스 관절염 등의 염증 질환에 대한 치료제로서도 유용할 것으로 기대된다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

하기 화학식 1로 표시되는 티온 유도체 또는 그의 무독성 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

A 및 B는 각각 독립적으로 O, S, NR<sup>2</sup>이며, 상기 R<sup>2</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐, 또는 아릴이고;

Ar은 아릴; 헤테로아릴; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 니트로, 아세톡시, 아민, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 아민, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 디알킬아민, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 히드록시 알킬, 및 티옥시로 구성된 군으로부터 1개 내지 5개 선택된 기로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로겐, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노, 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노이다.

##### 청구항 2.

제 1 항에 있어서,

A 및 B는 각각 독립적으로 S 또는 NH이고;

Ar은 페닐; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 아세톡시, 및 니트로로 구성된 군으로부터 1개 내지 5개 선택된 기로 치환된 페닐; 피리딜; 또는 나프틸이고;

R<sup>1</sup>은 수소 또는 할로겐인 것을 특징으로 하는 티온 유도체 또는 그의 무독성 염.

##### 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

4-(4-에톡시페닐)-5-(4-메탄술포닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;

4-(4-브로모페닐)-5-(4-메탄술포닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;\*

5-(4-메탄술포닐페닐)-4-토릴-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술포닐페닐)-4-페닐-[1,2]디티올-3-티온;

5-(4-메탄술포닐페닐)-4-메톡시페닐-[1,2]디티올-3-티온;

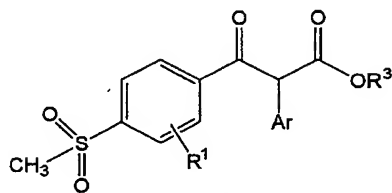
5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(2-트리플루오로메틸페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(4-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-4-일-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-3-일-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-피리딘-2-일-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(2,5-디메톡시페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(3,5-디메틸페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(3-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(2-니트로페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(3-트리플루오로메틸페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-o-토릴-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(2-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(2,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(2-클로로-4-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(3,4-디메톡시페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(2-브로모페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(2-플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(2,4-디플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(3,4-디플루오로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-나프탈렌-2-일-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-펜타플루오로페닐-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(4-이소프로필페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-프로폭시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 아세트산 4-[5-(4-메탄술폰닐페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]페닐 에스테르;  
 5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온;  
 4-(4-브로모페닐)-5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(2-클로로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-[1,2]디티올-3-티온;  
 5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-4-(4-메톡시페닐)-[1,2]디티올-3-티온;  
 아세트산 4-[5-(3-플루오로-4-메탄술폰닐페닐)-3-티옥소-3H-[1,2]디티올-4-일]-페닐 에스테르;  
 5-(4-메탄술폰닐페닐)-4-p-토릴-1,2-디하이드로피라졸-3-티온;  
 4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-1,2-디하이드로피라졸-3-티온 및  
 4-(4-클로로페닐)-5-(4-메탄술폰닐페닐)-1,2-디하이드로피라졸-3-티온으로 구성된 군으로부터 선택된 티온 유도체 또는 그의 무독성 염.

청구항 4.

하기 화학식 2로 표시되는 프로피온산 유도체:



[화학식 2]

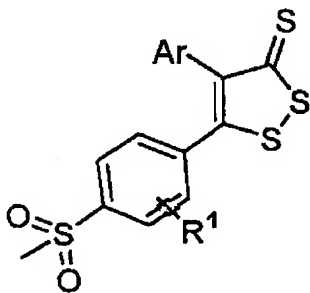


상기 R<sup>1</sup> 및 Ar 은 제 1 항에서 정의한 바와 같고, R<sup>3</sup> 는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬을 나타낸다.

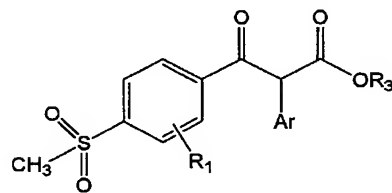
청구항 5.

화학식 2의 프로피온산 유도체와 오황화인, 로손시약, 베타-옥소티옥산, 또는 베타-옥소티옥산 칼륨염을 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1a의 티온 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법.

[화학식 1a]



[화학식 2]

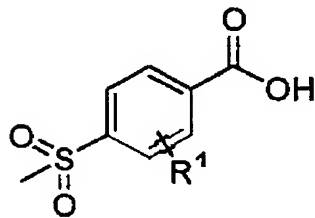


상기 R<sub>1</sub> 및 Ar은 제 1 항에서 정의한 바와 같고, R<sub>3</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬을 나타낸다.

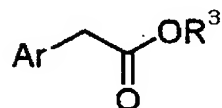
청구항 6.

제 5 항에 있어서, 상기 화학식 2의 프로피온산 유도체는 화학식 3의 메탄설폰닐벤조산 유도체 및 화학식 4의 유도체들과 화학식 5의 아릴아세트산 에스테르 유도체를 염기 존재 하에서 반응시켜 제조하는 것임을 특징으로 하는 화학식 1a의 티온 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법.

[화학식 3]



[화학식 4]

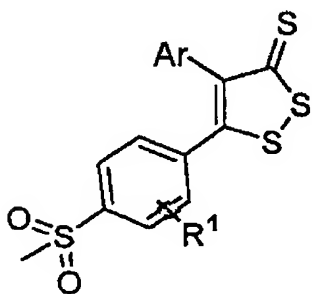


상기 R<sup>1</sup> 및 Ar은 제 1 항에서 정의한 바와 같고, R<sup>3</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬을 나타낸다.

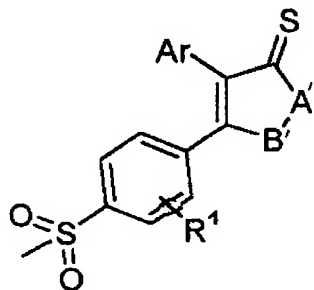
청구항 7.

화학식 1a를 염기 존재 하에서  $\text{NHR}^2\text{NHR}^2$  또는  $\text{NHR}^2\text{OH}$ 와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1b의 티온 유도체 또는 그의 무독성 염의 제조방법:

[화학식 1a]



[화학식 1b]



상기 A' 및 B'은 각각 독립적으로 S 또는  $\text{NR}^2$ 이며(단, A' 및 B'은 동시에 S 일 수 없다), 상기 Ar 및  $\text{R}^2$ 는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

청구항 8.

치료학적으로 유효한 양의 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따른 티온 유도체 또는 그의 무독성 염을 유효성분으로 함유하고 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 해열, 진통, 소염 효과를 갖는 약제학적 조성물.